

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-159618

(P2001-159618A)

(43)公開日 平成13年6月12日 (2001.6.12)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコト<sup>8</sup>(参考)

G 0 1 N 27/327

G 0 1 N 27/28

M

27/28

27/30

3 5 3 Z

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 7 頁)

(21)出願番号

特願平11-344495

(71)出願人 000005821

松下電器産業株式会社

大阪府門真市大字門真1006番地

(22)出願日

平成11年12月3日 (1999.12.3)

(72)発明者 宮崎 正次

香川県高松市古新町8番地の1 松下寿電子工業株式会社内

(72)発明者 堤 治寛

香川県高松市古新町8番地の1 松下寿電子工業株式会社内

(72)発明者 山西 永吏子

香川県高松市古新町8番地の1 松下寿電子工業株式会社内

(74)代理人 100097445

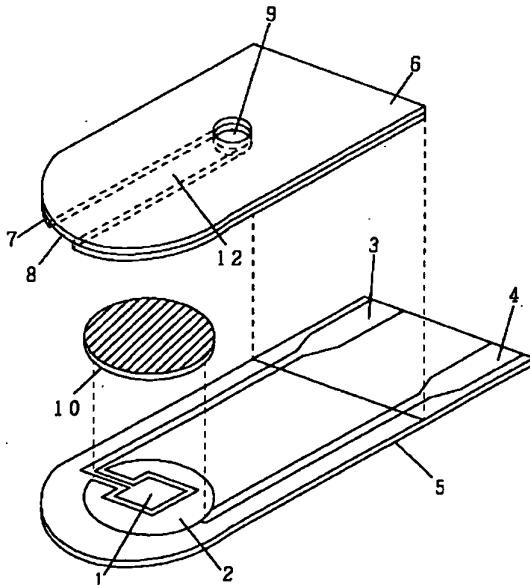
弁理士 岩橋 文雄 (外2名)

(54)【発明の名称】 バイオセンサ

(57)【要約】

【課題】 毛細管現象により液体試料を採取するキャビティを備え、試薬との反応により特定の成分を分析するバイオセンサにおいて、液体試料をキャビティ内へ導入する際の、導入を促進する構成を改善する。

【解決手段】 絶縁基板5上には、作用極1と対極2からなる電極と、試薬層10を形成する。さらにその上には毛細管現象により血液を吸引するキャビティ12を形成すべく、スペーサ7とカバー6とを貼り合わせる。血液の導入を促進するために、キャビティ12に面するスペーサ7とカバー6の側壁の一部にそれ自体が親水性を有するように処理を施している。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 液体試料が毛細管現象にて導入されるキャビティを備え、導入された前記液体試料と試薬との反応により、液体試料中の成分を分析可能なバイオセンサにおいて、前記キャビティに面する前記センサの側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面それ自体が親水性を有することを特徴とするバイオセンサ。

【請求項2】 界面活性剤を混ぜた樹脂材料により、親水性を有する側壁を形成したことを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサ。

【請求項3】 界面活性剤によりその表面を被覆したフィルムにてキャビティに面する側壁を形成することにより、親水性を有する側壁を形成したことを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサ。

【請求項4】 親水性極性基を有する樹脂でその表面を被覆したフィルムで、キャビティに面する側壁を形成することにより、親水性を有する側壁を形成したことを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサ。

【請求項5】 キャビティを形成する側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面を、化学的に改質することにより、親水性を有する側壁を形成したことを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサ。

【請求項6】 プラズマ放電処理、カップリング反応処理、オゾン処理、紫外線処理のうちのいずれかの処理を施すことにより、少なくとも一部の側壁の表面に親水性官能基を形成させることを特徴とする請求項5に記載のバイオセンサ。

【請求項7】 キャビティに面する側壁のうち、少なくとも一部の表面に、粗面を形成したことを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサ。

【請求項8】 キャビティに面する側壁のうち、少なくとも一部の表面に、サンドブラスト、放電加工、ノングレア処理、マット処理、化学メッキのいずれかを施して粗面を形成することを特徴とする請求項7に記載のバイオセンサ。

【請求項9】 液体試料と反応する試薬が形成される側壁の表面も、親水性を有することを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載のバイオセンサ。

【請求項10】 液体試料と試薬との反応を検出する電極が形成される側壁の表面も親水性を有することを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載のバイオセンサ。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は液体試料中の特定の成分を分析するバイオセンサに関し、特に液体試料を毛細管現象にて導入するキャビティを備えたバイオセンサにおいて、液体試料のキャビティ内への導入を助成する構成に特徴があるものである。

## 【0002】

【従来の技術】 液体試料中の特定の成分を分析するバイ

オセンサとして、例えば、血液中のグルコースとセンサ中に担持したグルコースオキシダーゼ等の試薬との反応により得られる電流値を測定することにより、血糖値などを求めるものがある。

【0003】 図4は上述のような従来の血糖値測定用のバイオセンサを示す分解斜視図である。ポリエチレンテレフタレートのような絶縁基板5上には、電極となる作用極1、対極2が印刷形成され、これら電極上にはグルコースオキシダーゼと電子受容体を含む試薬層10と、さらに試薬層10上に卵黄レシチンなどからなる界面活性剤層11とが形成されている。

【0004】 そしてある量の血液を採取し、採取した血液と試薬層10との反応により生じる電流値を上記電極で検出するためのキャビティ12を形成するため、電極および試薬上の部分を細長く切り欠いたスペーサ7と、空気逃げ孔9を形成したカバー6とを絶縁基板5上に貼りあわせている。

【0005】 このような構成のバイオセンサにおいて、血液は吸引口8から毛細管現象によりキャビティ12内に導入され、電極と試薬のある位置まで導かれる。そして電極上での血液と試薬との反応により生じる電流値は、リード3、4を通じて図示しない外部の測定装置に接続して読み取られる。

【0006】 ここで従来、血液を吸引口8に点着して採取するに際して、毛細管現象によって血液がキャビティ12内へ素早く、またキャビティ12の奥まで導入されるようにするために、試薬層10を覆う様な形で界面活性剤層11を展開する工夫がなされていた。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら上述の様に、界面活性剤層11を設けることにより血液をキャビティ12内へ導入し易くする構成では、以下のような問題があった。

【0008】 その一つとして、試薬層10上を覆う界面活性剤層11が血液に溶解しながらキャビティ内に導入され、そして試薬層10も血液に溶解して反応することになるのだが、試薬層10を覆う界面活性剤層11が試薬層10の血液への溶解を阻害し、センサの感度や測定値のばらつき等の点で、センサの性能に悪影響を与える問題があった。

【0009】 また試薬層10を塗布しこれが乾燥するのを待って、更にその上を覆う様な形で界面活性剤11を含む溶液を塗布展開する工程と、界面活性剤層を乾燥する工程とが必要であり、これらの工程に時間がかかり生産性が悪いという問題もあった。

## 【0010】

【課題を解決するための手段】 上記課題を解決するため、本発明のバイオセンサは、試薬層上に界面活性剤層を形成することなく、キャビティ内への血液の流れを助け素早くかつ充分に導入することができるようとするた

めに、キャビティに面するセンサ部材の側壁それ自体の表面が親水性になるようにしたことを特徴とするものである。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の請求項1に記載の発明は、液体試料が毛細管現象にて導入されるキャビティを備え、導入された前記液体試料と試薬との反応により、液体試料中の成分を分析可能なバイオセンサにおいて、前記キャビティに面する前記センサの側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面それ自体が親水性を有することを特徴とするバイオセンサであり、液体試料と反応する試薬上に界面活性剤の層を設けることなく、液体試料の吸引を助成することができ、これに伴いセンサの高性能化や、更には製造工程の簡略化を図ることができる。

【0012】本発明の請求項2に記載の発明は、界面活性剤を混ぜた樹脂材料により、親水性を有する側壁を形成したことを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサであり、キャビティの側壁を構成するセンサ部材の材料それ自身を親水性としたものであり、請求項1と同様の効果を期待できる。

【0013】本発明の請求項3に記載の発明は、界面活性剤によりその表面を被覆したフィルムにてキャビティに面する側壁を形成することにより、親水性を有する側壁を形成したことを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサであり、請求項1の構成を具体化したものであり、請求項1と同様の効果を期待できる。

【0014】本発明の請求項4に記載の発明は、親水性極性基を有する樹脂でその表面を被覆したフィルムで、キャビティに面する側壁を形成することにより、親水性を有する側壁を形成したことを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサであり、請求項1の構成をさらに別の形で具体化したものであり、請求項1と同様の効果を期待できる。

【0015】本発明の請求項5に記載の発明は、キャビティを形成する側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面を、化学的に改質することにより、親水性を有する側壁を形成したことを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサであり、親水性表面を形成するための他の手法を提供するものであり、請求項1と同様の効果を期待できる。

【0016】本発明の請求項6に記載の発明は、プラズマ放電処理、カップリング反応処理、オゾン処理、紫外線処理のうちのいずれかの処理を施すことにより、少なくとも一部の側壁の表面に親水性官能基を形成させることを特徴とする請求項5に記載のバイオセンサであり、請求項5の手法をさらに具体化したものである。

【0017】本発明の請求項7に記載の発明は、キャビティに面する側壁のうち、少なくとも一部の表面に、粗面を形成したことを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサであり、側壁の表面を物理的な手法にて親水性を

持たせたものであり、請求項1と同様の効果を期待できる。

【0018】本発明の請求項8に記載の発明は、キャビティに面する側壁のうち、少なくとも一部の表面に、サンドブラスト、放電加工、ノングレア処理、マット処理、化学メッキのいずれかを施して粗面を形成することを特徴とするバイオセンサであり、請求項7の手法をより具体的にしたものである。

【0019】本発明の請求項9に記載の発明は、液体試料と反応する試薬が形成される側壁の表面も、親水性を有することを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載のバイオセンサであり、キャビティに面する側壁のうち、親水性を有する部分の面積が広くなり、さらに効率よく液体試料を導入することができる。

【0020】本発明の請求項10に記載の発明は、液体試料と試薬との反応を検出する電極が形成される側壁の表面も親水性を有することを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載のバイオセンサであり、電極を形成する側壁の表面を親水性とすることにより、電極と側壁との密着が良くなり、電極の剥がれの問題もなくセンサの信頼性が向上する。

【0021】(実施の形態1)以下、本発明の実施の形態について図1を用いて説明する。

【0022】図1は、本発明の一実施の形態におけるバイオセンサの分解斜視図であり、従来のものと異なる所は、反応試薬層10上に形成されていた界面活性剤層11をなくし、その代わりとして、血液が導入されるキャビティ12に面する側壁、すなわちスペーサ7とカバー6のうち、キャビティ12に面する部分のうち少なくとも一部を、それ自体が親水性を有するようにしたことがある。これにより試薬層10上に界面活性剤層11が被覆されることなくし、キャビティ12の側壁を構成するカバー6またはスペーサ7の部分により、血液の導入を助成するようにするものである。

【0023】ここで、キャビティ12に面するカバー6とスペーサ7の表面を親水性にする具体的な方法として、その一つに、ポリエチレンテレフタレートやポリカーボネート等の材料中に、予め界面活性剤等の界面活性作用を有する化学物質を練り込んで絶縁性フィルム材形成し、これでカバー6とスペーサ7を構成することができる。これによりキャビティ12の側壁の濡れ性が向上して、血液を素早く確実にキャビティ12内に導入することができる。

【0024】ここで、効果が期待できる界面活性剤の種類(親水基としての分類)としては、カルボン酸塩、スルホン酸塩、カルボン酸塩、リン酸エステル塩等のアニオン界面活性剤、第1級アミン塩、第2級アミン塩、第3級アミン塩、第4級アンモニウム塩等のカチオン界面活性剤、アミノ酸型もしくはベタイン型等の両性界面活性剤、また、ポリエチレングリコール型や多価アルコー

ル型等の非イオン界面活性剤等が挙げられる。

【0025】このように界面活性剤を混入可能なカバー6やスペーサの材料としては、上述のもの以外に、ポリブチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリイミド、ナイロンなどが挙げられる。

【0026】上述のようにカバー6やスペーサの材料自体に界面活性剤を混ぜる方法以外にも以下のようなものがある。

【0027】すなわち、上述したような界面活性剤や、その表面に親水性極性基を有する樹脂により、カバー6やスペーサの基材となるポリエチレンテレフタレートやポリカーボネートなどの絶縁性フィルム上を、塗布したりラミネートしたりすることで被覆することができる。親水性極性基を有する樹脂としては、アクリル系、ポリエステル系、ウレタン系等のものが挙げられる。

【0028】またカバー6やスペーサの基材となるやポリエチレンテレフタレートやポリカーボネート等の絶縁性フィルム上を、有機チタン系化合物、ポリエチレンイミン系化合物やイソシアネート系化合物等によりプライマー処理することでも、側壁の親水性を高め、濡れ性を向上させることができる。

【0029】このようにカバー6やスペーサとなる絶縁性の基材の表面に親水性の被膜を形成する場合は、この基材の材料は、上述のポリエチレンテレフタレートやポリカーボネート等の絶縁性フィルムに限らず、ポリブチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリイミド、ナイロンなども使用することができる。

【0030】尚、上述のように界面活性剤を絶縁基板へ練り混む場合は、0.01重量%以上の添加で十分な血液吸引助成効果が認められる。表面への被覆の場合は、界面活性剤層の厚みが数十オングストローム以上あれば、血液の吸引を助成する効果が認められるが、長期間に渡って効果を持続させるためには、数百オングストローム以上あることが望ましい。

【0031】次に、上述した手法とはさらに別の方法により、キャビティ12に面する側壁を親水性にする方法として、キャビティ12に面するカバー6とスペーサの表面を化学的に表面処理、加工を施すことができる。

【0032】具体的な方法としては、例えばプラズマ放電処理の代表的なものであるコロナ放電処理やグロー放電処理の様にキャビティ12に面するカバー6やスペーサの表面にカルボキシル基、ヒドロキシル基、カルボニル基等の親水性官能基を形成させることで材料表面を化学的に改質し、表面濡れ性を向上させることができる。

【0033】化学的に表面性状を改質する処理としてはプラズマ放電処理以外にも、カッピング反応処理、オゾン処理、紫外線処理等があり、何れの処理方法を用い

た場合でも前記同様の効果が期待できる。

【0034】これらの化学的な処理が行い得るカバー6やスペーサの材料としては、上述のようなポリエチレンテレフタレートやポリカーボネートに加え、ポリブチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリイミド、ナイロンなどが使用できる。

【0035】また、材料表面を化学的に改質することにより表面濡れ性を向上させる方法以外にも、キャビティ12に面するカバー6やスペーサの表面に、サンドブラスト処理、放電加工、ノングレア処理、マット処理、化学メッキ等により材料表面を粗面化し、微細且つ連続的な粗面(凹凸)を材料表面に形成させることでも、材料表面の濡れ性を向上させることができ、前記同様の効果が期待できる。

【0036】尚、密着性の効果が期待できる粗面(凹凸)レベルは0.001~1μmの範囲で、とくに0.01~0.1μmのものが望ましい。

【0037】このような処理を行いうるカバー6やスペーサの材料としては、上述のように、ポリエチレンテレフタレートやポリカーボネートに加え、ポリブチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリイミド、ナイロンなどが使用できる。

【0038】以上説明したものは、キャビティ12に面するカバー6またはスペーサの側壁を親水性としたものであるが、作用極1や対極2および試薬層10を形成する絶縁基板5の表面にも上述したような親水性の処理を施すこともできる。

【0039】絶縁基板5にも親水性処理を施すことにより、以下のよう2つの有利な効果がある。まず、その一つに、吸引口8の高さ(=スペーサの厚み)が比較的大きい場合(本実施の形態のセンサでは0.3mm以上)に、液体試料として高ヘマトクリット値を有する血液を低温環境下(10°C以下)にて吸引させたときは、上述のようにカバー6とスペーサを親水性にしただけでは十分に吸引を助成する効果が得られず、吸引能力が低下する傾向にある。そこでカバー6やスペーサに加え、絶縁基板5も上述のような処理を施すことにより、さらに液体試料の吸引を助成することができる。

【0040】次に2つ目として、絶縁基板5の表面が親水性となるように処理した後、その上に電極を形成するようにすれば、絶縁基板と電極との密着性が飛躍的に向上する。電極および試薬層を複数個形成した絶縁基板に、これらそれぞれの電極や試薬に対応する位置に、切り欠き溝を形成したスペーサや空気逃げ孔を形成したカバーとを貼り合わせた後、センサの外形どおりにプレス等によって打ち抜いて、図示するようなセンサを得る場合に発生していた衝撃によって、電極が絶縁基板から剥離したり、電極にクラックを生じたりするということを

防止することができる。これは、もともと極性が非常に小さい表面を有する基板材料表面が極性をもつことにより電極材料として用いられる導電性材料からなるペーストの乗り、付着力が増すためである。

【0041】

【実施例】(実施例1)コロナ放電処理(電力量:400W、放電処理速度:30m/min)を施したポリエチレンテレフタレートからなる絶縁基板5上に、スクリーン印刷により作用極1と対極2とからなる電極層を設け、その上に酵素(グルコースオキシダーゼ)と電子伝達体(フェリシアン化カリウム)を含む試薬層10を形成した後、ポリエチレンテレフタレートからなるスペーサ7と、予めアニオン界面活性剤であるアルキルベンゼンスルホン酸塩が1%程度配合されたポリエチレンテレフタ

レートからなるカバー6との貼り合わせにより、血液が導かれる毛細管となる溝が形成された血糖値測定センサを作製した。

【0042】(表1)はこのようにして作製したセンサの血液吸引能力を示すものである。ここでは、検体吸引口8の寸法が高さ0.15mm、幅2.0mmのものを用いた。(表1)中の数値は、過酷環境下(環境温度5°C、ヘマトクリット値65%)に於いて、血液が導かれる毛細管となる溝に完全に血液が充たされる迄に要した時間であり、従来センサに対して同等の血液吸引助成効果が得られたことを示すものである。

【0043】

【表1】

	従来センサ	実施例1センサ
1	0.64	0.68
2	0.69	0.58
3	0.69	0.72
4	0.63	0.65
5	0.72	0.64
平均(sec)	0.65	0.65

血液吸引速度比較(n=5)

【0044】尚、本実施例で用いたポリエチレンテレフタレート基板並びにカバーの濡れ指数(表面張力)は未処理品4.8dyn/cmであるのに対して、コロナ放電処理を施した後の絶縁基板表面並びにアルキルベンゼンスルホン酸塩を配合したカバー表面の濡れ指数は何れも5.4dyn/cm以上であり、血液吸引を助成するのに十分な濡れ性が確保されたことを示すものである。

【0045】図2は血中グルコース濃度5.3~99.2mg/dlに於けるセンサ感度を比較したものである。センサ感度とは、血液を毛細管内に吸引させた後、約2.5秒間試薬と血液中のグルコースとの反応を促進させた後、リード3、4間に0.5Vの電圧を印加し、その5秒後に

得られた電流値であり、グラフ中の数値はn=10回測定の平均値である。本実施例センサの感度は従来センサの感度に対し約5%の高感度化を示した。これは界面活性剤層11を廃止することにより反応試薬層10の溶解性が向上したことを裏付けるものである。

【0046】また(表2)は前記10回測定時の繰り返し精度(CV値)を比較したものであり、本実施例センサの測定バラツキ(センサ個々のバラツキ)が従来センサに対し大幅に縮小軽減されたことを示すものである。

【0047】

【表2】

グルコース濃度	従来センサ	実施例1センサ
53mg/dl	6.25%	3.79%
83mg/dl	3.15%	1.67%
253mg/dl	3.49%	1.53%
488mg/dl	2.24%	0.60%
596mg/dl	2.49%	1.86%
992mg/dl	2.23%	2.11%

センサ精度(CV値)比較

【0048】図2と(表2)の結果から明らかなように、本実施例センサを用いることで、バラツキの少ない高感度なバイオセンサを実現することができる。

【0049】また、絶縁性の基板上へコロナ放電処理を施すことにより、電極層と絶縁基板との密着性がどの程度向上したのかも併せて確認した。JIS K 5400

(塗料一般試験方法:付着性:基盤目テープ法)に準じ1mm間隔、ます目数100の基盤目を作製し、セロハン

粘着テープでの電極剥離度合いを確認した結果、コロナ放電処理を行わない従来の場合では5/100までの頻度で電極の剥離が発生したのに対し本実施例センサでは0/100と明確な有意差が確認された。

【0050】(実施例2)ポリエチレンテレフタレートからなる絶縁基板5上に、スクリーン印刷により作用極1と対極2とからなる電極層を設け、その上に酵素(グルコースオキシダーゼ)と電子伝達体(フェリシアン化

カリウム) を含む試薬層 10 を形成した後、ポリエチレンテレフタレートからなるスペーサ 7 とポリエチレンテレフタレート上に親水性の極性基を有するポリエステル系樹脂が薄膜形成された複合フィルム (表面濡れ指数: 5.4 dyn/cm 以上) からなるカバー 6 との貼り合わせにより血液が導かれる毛細管となる溝が形成された血糖値測定センサを作製し、前記実施例 1 と同様な評価を実施

したところ、(表 3) (血液吸引速度比較)、図 3 (センサ感度比較)、(表 4) (センサ精度比較) に示すように実施例 1 同様に優れた血液吸引能力及びセンサ応答特性 (感度、CV 値) が確認された。

## 【0051】

【表 3】

	従来センサ	実施例 2 センサ
1	0.54	0.62
2	0.69	0.55
3	0.69	0.68
4	0.63	0.60
5	0.72	0.69
平均 (sec)	0.65	0.63

血液吸引速度比較 (n = 5)

## 【0052】

【表 4】

グルコース濃度	従来センサ	実施例 2 センサ
53mg/dl	6.26%	3.88%
83mg/dl	3.15%	2.17%
253mg/dl	3.49%	1.22%
488mg/dl	2.24%	1.60%
596mg/dl	2.49%	1.56%
992mg/dl	2.23%	2.05%

センサ精度 (CV 値) 比較

## 【0053】

【発明の効果】以上のように本発明によれば、反応試薬層上に界面活性剤層を設けることなく、確実に液体試料の吸引を助成することができ、センサの高性能化も図れることとなる。また従来のように界面活性剤層を塗布したり乾燥させたりする工程が無くなり、製造工程の簡略化を図り生産性を高めることができる。またさらに絶縁基板と電極との密着性向上という有利な効果も合わせて得られるものである。

## 【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の一実施の形態における血糖値測定用のバイオセンサを示す分解斜視図

【図 2】本発明の実施例 1 におけるセンサの血液に対する感度を比較したグラフ

【図 3】本発明の実施例 2 に於けるセンサ全血糖度比較

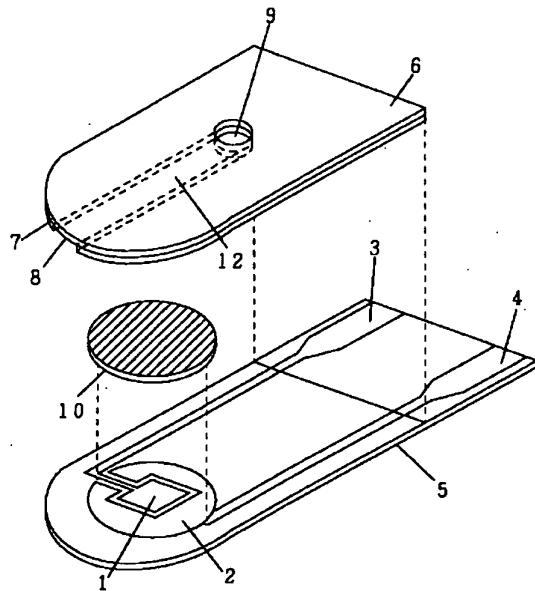
## グラフ

【図 4】従来の血糖値測定用のバイオセンサを示す分解斜視図

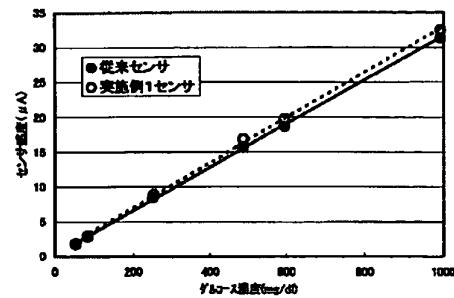
## 【符号の説明】

- 1 作用極
- 2 対極
- 3, 4 リード
- 5 絶縁基板
- 6 カバー
- 7 スペーサー
- 8 吸引口
- 9 空気逃げ孔
- 10 試薬層
- 11 界面活性剤層
- 12 キャビティ

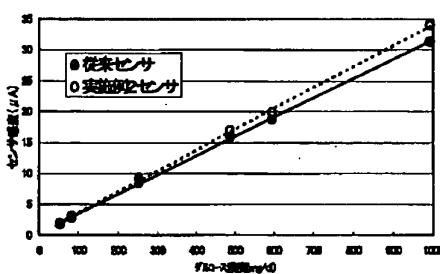
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

